Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Staub

Zur Toxikologie des Allylisopropylacetylcarbamids (Sedormid)

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Werner Moll, med. pract.
von Basel

Basel - 1945

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Staub

Zur Toxikologie des Allylisopropylacetylcarbamids (Sedormid)

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Werner Moll, med. pract.
von Basel

Basel - 1945

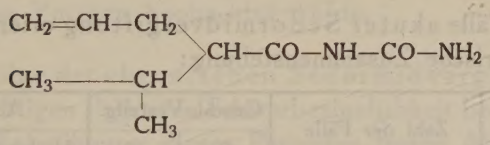
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. H. Staub

Tag der Promotion: 3. März 1944

Unter der Bezeichnung Sedormid „Roche“ hat das Allylisopropylacetylcarbamid als Sedativum und leichtes Hypnoticum ausgedehnte Verbreitung gefunden.

Allylisopropylacetylcarbamid (oder Allylisopropylacetureid) ist ein Harnstoffabkömmling von nachfolgender chemischer Konstitution:



Es ist ein weisses, kristallinisches, fast geschmackloses und geruchloses Pulver. Eine Tablette Sedormid enthält 0,25 g wirksame Substanz.

Nach Einführung in die Therapie (1928) galt das Sedormid mehrere Jahre lang als vollständig harmloses, von Nebenerscheinungen freies Arzneimittel. Seit 1933 wurde aber in der medizinischen Literatur mehrfach über thrombopenische Purpura als Nebenwirkung des Sedormidgebrauchs bei der üblichen Dosierung berichtet. Ferner sind auch einzelne Mitteilungen erschienen über die Auswirkung von Überdosierung. Eine zusammenfassende und vergleichende Darstellung dieser Fälle liegt aber bisher nicht vor.

Nachfolgend wird an Hand der Beobachtungen der Medizinischen Universitätsklinik Basel und der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen eine Übersicht über die Toxikologie des Sedormid gegeben.

Beobachtungen der Medizinischen Universitätsklinik, Basel.

An der Medizinischen Universitätsklinik Basel wurden in den 15 Jahren seit Einführung des Sedormid in die Therapie im Jahre 1928 bis Ende des Jahres 1943 insgesamt 46 Fälle von Sedormidschäden beobachtet. Diese 46 Fälle verteilen sich folgendermassen:

A. 43 Fälle von Sedormidvergiftung durch Überdosierung. In 42 Fällen handelt es sich um akute, in einem Fall um chronische Vergiftung.

B. 3 Fälle von Sedormidnebenwirkung bei üblicher Dosierung. In 2 Fällen war eine thrombopenische Purpura, in einem Fall ein scarlatiniformes Exanthem zu verzeichnen.

A. Überdosierungsfälle.

Über die 42 Fälle akuter Sedormidvergiftung orientiert nachfolgende tabellarische Zusammenstellung:

Sedormiddosis	Zahl der Fälle	Geschl.-Verteilg.		Ausgang	
		♀	♂	Heilung	Exit. let.
1—10 Tabletten	5 (12%)	4	1	5	—
11—20 Tabletten	25 (59½%)	18	7	25	—
21—30 Tabletten	3 (7%)	3	—	3	—
31—40 Tabletten	4 (9½%)	4	—	3	1
60 Tabletten	1 (2½%)	1	—	1	—
unbekannte Dosis	4 (9½%)	3	1	4	—
Total	42 (100%)	33	9	41	1

Als Folge der akuten Sedormidvergiftung waren alle Grade von Bewusstseinsstörung von leichter Somnolenz bis zu tiefem Koma zu verzeichnen.

Die Behandlung dieser Fälle bestand in Magenspülung und in Stimulation von Kreislauf und Atmung. Folgende Mittel kamen dabei zur Anwendung: Campher, Coffein, Coramin, Cycliton, Lobelin, Pervitin, Strychnin, Sympatol.

Von den 42 Patienten mit akuter Sedormidvergiftung kam nur eine Patientin nach einer Bewusstlosigkeit von 55 Stunden ad exitum (No. 24). Die Dosis betrug in diesem Falle 38 Tabletten (= 9,5 g Sedormid). Die übrigen 41 Patienten erholten sich trotz zum grössten Teil sehr beträchtlicher Sedormidüberdosierung nach mehr oder weniger langer Bewusstlosigkeit. Darunter befinden sich 24 Patienten, die 20 oder mehr Tabletten (bis 60!) d. h. 5—15 g Sedormid eingenommen hatten. In 15 Fällen betrug die Dauer der Bewusstlosigkeit 24 oder mehr (bis 72) Stunden.

Ausser Bewusstseinsstörungen waren noch in einem Fall eine toxische Polyneuritis (No. 39), in einem andern Fall vereinzelt toxische Granulation der Leukocyten (No. 31) und in einem weitern Fall Zeichen von leichter Schädigung des Leukocyten- und Thrombocytenapparates (No. 37) als Vergiftungsfolgen zu verzeichnen. Im Hinblick auf Entstehungsmechanismus und Wertung der später zu besprechenden sogenannten Sedormidpurpura ist es wichtig zu betonen, dass in keinem dieser Überdosierungsfälle eine thrombopenische Purpura beobachtet wurde.

Als Folge der chronischen Sedormidvergiftung wurde bei einem süchtigen Patienten Schwerbesinnlichkeit beobachtet (No. 33). Bei der Entwöhnung dieses Patienten traten Abstinenzsymptome in Form eines Deliriums mit epileptiformen Anfällen auf.

B. **Sedormidnebenwirkungen:** 3 Fälle.

Die zwei Fälle thrombopenischer Purpura entsprechen in Erscheinungsbild und Verlauf vollkommen den in der Literatur beschriebenen Fällen (No. 21 und 42).

Der Fall von scarlatiniformem Exathem nach Sedormidgebrauch bietet keine Besonderheiten (No. 45).

In allen drei Fällen trat nach Absetzen des Sedormidgebrauchs rasch Heilung ein.

Tabellarische Übersicht über die Beobachtungen der Medizinischen Universitätsklinik Basel.

No.	Geschlecht Alter	Sedormid-Dosis Tabletten	Folge	Ausgang
1	♀ 27 J.	?	Somnolenz	Erholung
2	♀ 27 J.	20 Tbl. Sedormid + 20 Tbl. Bromural	Koma	„
3	♀ 22 J.	12	Somnolenz	„
4	♀ 19 J.	17	Koma	„
5	♀ 20 J.	60	Somnolenz	„
6	♂ 32 J.	20	Koma (18 Std.)	„
7	♂ 28 J.	20 Tbl. Sedormid + 10 Tbl. Dicodid	Koma (12 Std.)	„
8	♀ 21 J.	40	Koma (36 Std.)	„
9	♀ 28 J.	20	Koma (12 Std.)	„
10	♀ 30 J.	30	Apathie	„
11	♀ 31 J.	20	Delir.Zustand	„
12	♀ 37 J.	20	Koma (18 Std.)	„
13	♀ 19 J.	20	Somnolenz	„
14	♂ 23 J.	20	Koma	„
15	♀ 23 J.	20	Delir.Zustand	„
16	♂ 34 J.	20 Tbl. S. + einige andere Tabletten	Koma (36 Std.)	„
17	♀ 33 J.	20	Koma (36 Std.)	„
18	♀ 83 J.	über 20	Koma (36 Std.)	„
19	♀ 19 J.	20	Koma (36 Std.)	„
20	♂ 15 J.	16	Koma (36 Std.)	„
21	♂ 41 J.	1	Thrombopen. Purpura	„
22	♀ 26 J.	12	Somnolenz	„
23	♀ 17 J.	20	Koma (36 Std.)	„
24	♀ 21 J.	38	Koma (55 Std.)	Exitus let.
25	♀ 25 J.	10	Somnolenz	Erholung
26	♀ 28 J.	10	Erregungszustand	„
27	♂ 48 J.	?	Koma	„
28	♂ 40 J.	4 Tbl. S. + 15 Dragées Bellergal	Somnolenz	„
29	♂ 19 J.	20	Koma (48 Std.)	„
30	♀ 27 J.	18	Koma (18 Std.)	„
31	♀ 19 J.	40	Koma (24 Std.)	„
32	♀ 23 J.	19	Koma (36 Std.)	„
33	♂ 55 J.	½ Jahr: ca. 5 Tbl. tägl.	Schwerbesinnlichkeit	„
34	♀ 19 J.	20	Koma (24 Std.)	„
35	♀ 24 J.	15 Tbl. S. + 8 Tbl. Dicodid + 3 Tbl. Codein	Koma (24 Std.)	„
36	♂ 33 J.	16	Somnolenz	„
37	♀ 39 J.	?	Somnolenz	„
38	♀ 18 J.	10	Somnolenz	„
39	♀ 21 J.	36	Koma (72 Std.) Tox. Polyneuritis	„
40	♀ 18 J.	11	Somnolenz	„
41	♀ 42 J.	?	Somnolenz	„
42	♀ 63 J.	1	Thrombopen. Purpura	„
43	♀ 35 J.	20 Tbl. S. + 20 Tbl. Bromadal + einige Tbl. Acedicon und Dicodid	Koma (36 Std.)	„
44	♀ 41 J.	10	Somnolenz	„
45	♀ 78 J.	9 Tage: je 1 Tbl. täglich	Exanthem	„
46	♀ 20 J.	28½ Tbl. S. + 3 Schlafpulver	Koma (über 48 Std.)	„

Krankengeschichten:

1) Kg. 1932/808, P. R. ♀, 27 J. **Diagnose:** Psychopathie-Hysterie, Suicidversuch mit Sedormid. (Dosis unbekannt). **Status:** Benommenheit. Reflexe normal auslösbar. Gesicht leicht gerötet. **Therapie:** Magenspülung. **Verlauf:** Erste 12 Stunden motorische Unruhe. Nie tiefer Schlaf. Rasche Erholung.

2) Kg. 1932/101, E. B.-W. ♀, 27 J. **Diagnose:** Ausgeheilte Lungentbc, reaktive Depression, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.) und Bromural (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe lebhaft. Pupillen ziemlich eng. Lichtreaktion vorhanden. Hautfarbe blass. Kreislaufverhältnisse gut. **Therapie:** Magenspülung. **Verlauf:** Nach einigen Stunden Schwinden der Bewusstlosigkeit. Rasche vollständige Erholung.

3) Kg. 1933/53, L. B. ♀, 22 J. **Diagnose:** Suicidversuch mit Sedormid (12 Tabl.). **Status:** Somnolenz. Sehnenreflexe auslösbar. Rachenreflex fehlend. Pupillarreaktion vorhanden. Starker Dermographismus. Kreislaufverhältnisse gut. **Therapie:** Magenspülung. **Verlauf:** Rasche Erholung.

4) Kg. 1934/277, L. F. ♀, 19 J. **Diagnose:** Psychopathie-Hysterie, Infantilität, Sedormidvergiftung (17 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Reflexe normal auslösbar. Pupillen mittelweit, Lichtreaktion vorhanden. Kreislauf und Atmung gut. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Rasche Erholung. Am nächsten Tag Klagen über Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppeltsehen), Kopfschmerzen. Vollständige Erholung.

5) Kg. 1935/203, G. C. ♀ 20 J. **Diagnose:** Reaktive Depression, Suicidversuch mit Sedormid (60 Tabl.). **Status:** (nachdem Pat. bereits mehrmals erbrochen hat) Benommenheit, Somnolenz. Sehnenreflexe normal auslösbar. Pupillen mittelweit, Lichtreaktion vorhanden. Kreislauf und Atmung gut. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Dauer des somnolenten Zustandes 2 Tage. Rasche vollständige Erholung.

6) Kg. 1935/1045, H. T. ♂, 32 J. **Diagnose:** Schizoide Psychopathie, Sedormidvergiftung (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen sehr eng, Lichtreaktion schwach. Leichte Cyanose. Kreislauf: o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin, Campher, Lobelin. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit 18 Std. Rasche vollständige Erholung.

7) Kg. 1936/78, F. B. ♂, 28 J. **Diagnose:** Psychopathie, Aethylismus, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.) und Dicodid (10 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen sehr eng, Lichtreaktion fehlend. Kreislauf und Atmung gut. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Nach ca. 12 stündiger Bewusstlosigkeit sehr rasche vollständige Erholung. Urobilinogenreaktion noch während 3 Tagen schwach positiv.

8) Kg. 1936/1031, I. S. ♀, 21 J. **Diagnose:** Schizophrenie, Suicidversuch mit Sedormid (40 Tabl.). **Status:** (nach ca. 36 stündiger Bewusstlosigkeit) leicht delir.Zustand, Negativismus. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. Erholung.

9) Kg. 1936/1050, A. T. ♀, 28 J. **Diagnose:** Debilität, reaktive Depression, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Magenspülung, Carbo medic. **Verlauf:** Ziemlich rasche Erholung nach Aufwachen aus der ca. 12 stündigen Bewusstlosigkeit.

10) Kg. 1936/174, M. B.-D. ♀, 30 J. **Diagnose:** Psychopathie, Adipositas, Suicidversuch mit Sedormid (30 Tabl.). **Status:** Keine Bewusstlosigkeit, Apathie, Negativismus. **Therapie:** Magenspülung, Campher. **Verlauf:** Ziemlich rasche Erholung.

11) Kg. 1936/463, M. H. ♀, 31 J. **Diagnose:** Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Delir.Zustand. Sehnenreflexe lebhaft. Pupillen eng, Lichtreaktion vorhanden. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Motorische Unruhe. Ziemlich rasche vollständige Erholung.

12) Kg. 1937/43, L. B. ♀, 37 J. **Diagnose:** Paranoid gefärbte Depression, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit, Sehnenreflexe auslösbar. Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Nach ca. 12 stündiger Bewusstlosigkeit vorübergehend kurzes Aufwachen, dann nochmals einige Stunden Bewusstlosigkeit. Rasche vollständige Erholung.

13) Kg. 1937/950, V. S. ♀, 19 J. **Diagnose:** Debilität, Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Somnolenz. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen mittelweit, Lichtreaktion vorhanden. Kreislauf und Atmung o. B. Blutbild: Leukocytose (12 900), sonst o. B. **Therapie:** Magenspülung. **Verlauf:** Dauer der Somnolenz 36 Stunden. Vollständige Erholung.

14) Kg. 1938/445, H. K. ♂, 23 J. **Diagnose:** Depression, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Conjunctivalreflex fehlend. Pupillen eng, Lichtreaktion fehlend. Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Allmähliches Abklingen der Bewusstlosigkeit. Benommenheit noch während des ganzen folgenden Tages. Erholung.

15) Kg. 1938/216, A. D. ♀, 23 J. **Diagnose:** Hebephrenie, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Keine Bewusstlosigkeit, motorische Unruhe. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Rasche Erholung.

16) Kg. 1938/325, H. G. ♂, 34 J. **Diagnose:** Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.) und einigen Tabletten anderer Schlafmittel. **Status:** (nach ca. 36 stündiger Bewusstlosigkeit) Somnolenz. Reflexerregbarkeit und Kreislaufverhältnisse o. B. **Verlauf:** Dauer des somnolenten Zustandes 2 Tage. Vollständige Erholung.

17) Kg. 1938/675, E. M. ♀, 33 J. **Diagnose:** Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe schwach. Cornealreflex vorhanden. Pupillen eng, Lichtreaktion schwach. **Therapie:** Coramin, Campher. **Verlauf:** Nach Aufwachen aus der 36 stündigen Bewusstlosigkeit rasche vollständige Erholung.

18) Kg. 1939/629, L. K.-H. ♀, 83 J. **Diagnose:** Status nach Amputation des rechten Oberschenkels (vor einigen Jahren wegen diabetisch-arterioskl. Gangrän), Myodegeneratio cordis, Suicidversuch mit Sedormid (mehr als 20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Herzaktion: Extrasystolie. Pulsqualitäten gut. Atmung: Cheyne-Stokes. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit ca. 36 Stunden. Anschliessend Verwirrtheitszustand. Nach ca. 48 Stunden Ansprechbarkeit. Dann rasche Erholung.

19) Kg. 1939/1004, M. S. ♀, 19 J. **Diagnose:** Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe lebhaft. Pupillen mittelweit, träge Lichtreaktion. Cornealreflex und Rachenreflex fehlend. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit 36 Stunden. Weitere 24 Stunden Somnolenz. Vollständige Erholung.

20) Kg. 1939/414, W. G. ♂, 15 J. **Diagnose:** Depression, Suicidversuch mit Sedormid (16 Tabl.). **Status:** (Nach ca. 36 stündiger Bewusstlosigkeit) Somnolenz. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. **Verlauf:** Dauer der Somnolenz 36 Stunden. Vollständige Erholung.

21) Kg. 1939/481, F. H.-S. ♂, 41 J. **Diagnose:** Thrombopenische Purpura nach Sedormidgebrauch. **Anamnese:** Keine Kinderkrankheiten. Seit dem 20. Lebensjahr rheumatische und Ischiasbeschwerden. Wegen Schlaflosigkeit seit einem halben Jahr hie und da Gebrauch von Sedormid, aber jeweils nur 1 Tabl. abends. Anschliessend an die letzte Tabl. Sedormid am darauffolgenden Morgen Dauerblutung aus Mund und Nase. **Status:** Sensorium klar. Haut: Flohstichartige, bläulichrote Blutpunkte, besonders im Gebiet der Extremitäten. Mundschleimhaut: Blutstippchen. Tonsillen: Krypten mit frischgeronnenem Blut angefüllt. Leber und Milz nicht tastbar vergrössert. Kreislauf: o. B. Rotes Blutbild: Hgb 98%, Erythrocyten 4 828 000, Index 1,02. Weisses Blutbild: Leukocyten 5 400: Neutrophile: Segmentkernige 70,7%, Stabkernige 1,0%. Eosinophile 1,0%. Basophile 0,7%. Lymphocyten 22,3%. Plasmazellen 0,3%. Monocyten 4%. Leicht toxische Granula in einzelnen Zellen. **Thrombocytenzahl 14 500.** Blutungszeit: 8½ Minuten. Gerinnungszeit: 23 Minuten. **Therapie:** Sangostop, Coagulen, Redoxon, Calcium Sandoz. **Verlauf:** Keine neuen Effloreszenzen, Rückbildung der schon Bestehenden. Rascher Anstieg der Thrombocytenzahl. Blutbild: Nach 3 Tagen: Hgb 84%, Erythrocyten 4 004 000, Index 1,05, Thrombocyten 184 200. Nach weitern 3 Tagen: Hgb 83%, Erythrocyten 4 040 000, Index 1,04, Thrombocyten 448 400. Heilung.

22) Kg. 1940/8, T. A. ♀, 26 J. **Diagnose:** Suicidversuch mit Sedormid (12 Tabl.). **Status:** Somnolenz. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Sehr rasche vollständige Erholung.

23) Kg. 1940/575, M. H. ♀, 17 J. **Diagnose:** Subacide Gastritis, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe sehr schwach, Pupillarreflex vorhanden. Kreislauf o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit 36 Stunden. Weitere 36 Stunden Somnolenz. Vollständige Erholung.

24) Kg. 1941/1026, A. S. ♀, 21 J. **Diagnose:** Suicid mit Sedormid (38 Tabl.). **Status:** Tiefe Bewusstlosigkeit. Motorische Unruhe. Zuweilen Zuckungen der Arme und Beine. Pupillen mittelweit, Lichtreaktion schwach. Cornealreflex fehlend. Sehnenreflexe lebhaft. Atmung: langsam, oberflächlich, zuweilen tiefe, schnappende Atemzüge. Andeutung von symmetrischem Tabaksblasen. Herzaktion: regelmässig, frequent. Spitzenstoss nicht fühlbar. Herztöne: leise, rein. Puls: klein, weich, aequal, frequent. Blutdruck: 90/65 mm Hg. Zeichen von Versorgung einer Schnittwunde an der Volarseite des linken Handgelenkes (Versuch der Radialis-Durchtrennung in suicidaler Absicht). **Therapie:** Magenspülung, Aderlass, Coramin, Sympatol, Lobelin. **Verlauf:** Andauer der tiefen Bewusstlosigkeit. Atmung sehr oberflächlich. Weitere Abschwächung des Pupillarreflexes. Cyanose. Temperatursteigerung. Pulsfrequenzsteigerung. Entwicklung einer Pneumonie. (Therapie: Cibazol). Trotz aller Therapie (energische Stimulation, Pulmotor) zunehmende Verschlechterung von Atmung und Kreislauf. Nach ca. 55 stündiger Bewusstlosigkeit: **Exitus letalis. Sektionsbefund** (Path.-anat. Inst. Basel, Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann): Ausgedehnte bronchopneumonische Herde in beiden, besonders im linken Lungenunterlappen, Blähung der Oberlappen, multiple Ekchymosen des Epicards, namentlich an der Herzhinterwand, grosse subendocardiale Blutungen sowie Blutungen des Herzmuskels in der Umgebung einer intracardialen Injektion. Allgemeine Cyanose der Organe. Leichte Verfettung der Leber. Kleine streifenförmige Blutungen der Magenschleimhaut. Gehirn: umschriebene leichte Stauung.

25) Kg. 1941/438, A. H.-A. ♀, 25 J. **Diagnose:** Alte Lungentbc, multiple Zahnabszesse im Oberkiefer, Suicidversuch mit Sedormid (10 Tabl.). **Status:** Somnolenz. Reflexerregbarkeit und Kreislauf o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin, Campher, Lobelin. **Verlauf:** Sehr rasche Erholung.

26) Kg. 1941/954, A. S.-S. ♀, 28 J. **Diagnose:** Suicidversuch mit Sedormid (10 Tabl.) und Leuchtgas. **Status:** Leichter Erregungszustand. Reflexerregbarkeit und Kreislauf o. B. **Verlauf:** Sehr rasche Erholung.

27) Kg. 1941/146, E. B. ♂, 48 J. **Diagnose:** Lebercirrhose, Sedormid-Intoxikation (Mordversuch). **Status:** Leichte Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen eng, schwache Lichtreaktion. Kreislauf o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit wenige Stunden. Sehr rasche Erholung.

28) Kg. 1941/684, E. M.-S. ♂, 40 J. **Diagnose:** Reaktive Depression, Suicidversuch mit 4 Tabl. Sedormid und 15 Dragées Bellergal. **Status:** Somnolenz, Apathie. Reflexerregbarkeit und Kreislauf o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Sehr rasche vollständige Erholung.

29) Kg. 1941/1129, P. W. ♂, 19 J. **Diagnose:** Debilität, Sedormid-Intoxikation (20 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Motorische Unruhe. Sehnenreflexe normal auslösbar. Pupillen mittelweit, schwache Lichtreaktion. Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit über 48 Stunden. Allmähliches Erwachen. Vorübergehend delir.Stadium. Anschliessend rasche Erholung.

30) Kg. 1941/1049, E. T. ♀, 27 J. **Diagnose:** Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (18 Tabl.). **Status:** (nach 18 stündiger Bewusstlosigkeit) Somnolenz. Affektlabilität. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen eng, Lichtreaktion vorhanden. Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Rasche Erholung.

31) Kg. 1941/1196, M. Z. ♀, 19 J. **Diagnose:** Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (40 Tabl.). **Status:** (1 1/4 Std. nach Sedormid-Einnahme) Bewusstlosigkeit leichten Grades. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. Rotes Blutbild o. B. Weisses Blutbild vereinzelt toxische Granula, sonst o. B. **Therapie:** Magenspülung, Coramin. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit ca. 24 Stunden. Rasche Erholung.

32) Kg. 1941/693, E. M. ♀, 23 J. **Diagnose:** Exogene Depression, Suicidversuch mit Sedormid (19 Tabl.). **Status:** Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen eng, schwache Lichtreaktion. **Therapie:** Magenspülung, Campher, Cardiazol. **Verlauf:** Dauer der Bewusstlosigkeit ca. 36 Stunden. Anschliessend Somnolenz während 24 Stunden. Dann Schlaflosigkeit, die sich gegen Schlafmittel refraktär verhält. Allmähliche Erholung.

33) Kg. 1942/47, G. B. ♂, 55 J. **Diagnose:** Cardiacarcinom, Kachexie, chron. Schlafmittelabusus, Sedormidsucht. (5 Tabl. Sedormid pro Tag seit ca. einem halben Jahr). (Bei Versuch der Sedormid-Entwöhnung in psychiatr. Klinik Basel: Auftreten von Abstinenzsymptomen: Motorische Unruhe, Tremor, Erregungszustände, epileptiforme Anfälle.) **Status:** Schwerbesinnlichkeit. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. Rotes Blutbild: Hgb 73%, Erythrocyten 3 620 000. Weisses Blutbild: Leukocyten 11 700: Neutrophile: Segmentkernige 58,0%, Stabkernige 7,0%. Eosinophile 3,0%. Basophile 0,3%. Lymphocyten 18,7%. Plasmazellen 1,3%. Monocyten 11,7%. Etwas toxische Granula. Leichte Aniso- und Poikilocytose. Vereinzelte polychromatische Erythrocyten. 1 Howell-Jolly Körperchen. **Verlauf:** Nach 2 maliger unerlaubter Einnahme von 9 bzw. 11 Tabl. Sedormid vorübergehende Zustände starker Somnolenz. Allmähliche Besserung der Schwerbesinnlichkeit.

34) Kg. 1942/717, H. P. ♀, 19 J. **Diagnose:** Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.). **Status:** (nach ca. 24 stündiger Bewusstlosigkeit) Somnolenz. Negativismus. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie:** Coramin, Pervitin. **Verlauf:** Rasche Erholung.

35) Kg. 1942/166, E. C.-K. ♀, 24 J. **Diagnose**: Psychopathie, Suicidversuch: Sedormid (15 Tabl.), Dicodid (8 Tabl.), Codein (3 Tabl.). **Status**: Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen eng, schwache Lichtreaktion. Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie**: Coramin. **Verlauf**: Nach 24 stündiger Bewusstlosigkeit rasche Erholung.

36) Kg. 1942/481, M. K. ♂, 33 J. **Diagnose**: Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (16 Tabl.). **Status**: (kurz nach Sedormid-Einnahme) Somnolenz. Tremor. Rotes Blutbild: Hgb 100%, Erythrocyten 4 820 000. Weisses Blutbild: Leukocyten 10 200: Neutrophile: Segmentkernige 73,3%, Stabkernige 1,0%. Eosinophile 0,7%. Basophile 0,3%. Lymphocyten 17,0%. Monocyten 7,7%. Thrombocyten 298 800. **Verlauf**: Nach ca. 12 stündigem Schlaf rasche Erholung.

37) Kg. 1942/411, F. H.-L. ♀, 39 J. **Diagnose**: Periodische Toxikomanie, hysterische Neurose, Neuropathie, Sedormid-Intoxikation (Dosis?). **Status**: Somnolenz. Rotes Blutbild: Hgb 86%, Erythrocyten 4 720 000. Weisses Blutbild: Leukocyten 3 500: Neutrophile: Segmentkernige 59,0%, Stabkernige 1,0%. Eosinophile 0. Basophile 1,5%. Lymphocyten 29,0%. Plasmazellen 0,5%. Monocyten 9,0%. Thrombocyten 127 000 (!). **Therapie**: Coramin. **Verlauf**: Allmähliches Schwinden der Somnolenz.

38) Kg. 1942/1010, M. W. ♀, 18 J. **Diagnose**: Exogene Depression, Suicidversuch mit Sedormid (10 Tabl.). **Status**: (nach ca. 8 stündigem Schlaf) Benommenheit, Desorientierung. Reflexerregbarkeit, Kreislauf und Atmung o. B. **Therapie**: Magenspülung, Coramin. **Verlauf**: Nach ruhigem Schlaf rasche Erholung.

39) Kg. 1942/909, M. S. ♀, 21 J. * **Diagnose**: Endogene Depression, Sedormid-Intoxikation (Suicidversuch mit 36 Tabl.) mit Neuritis brachialis bds. und Abducensparese rechts. (Toxische Polyneuritis). Bronchopneumonie. **Status**: (nach ca. 72 stündiger Bewusstlosigkeit) Benommenheit, allgemeine Hyperalgesie, Kraftlosigkeit, Kreislaufiabilität. Rotes Blutbild: Hgb 93%, Erythrocyten 4 776 000. Weisses Blutbild: Leukocyten 13 300: Neutrophile: Segmentkernige 78,0%, Stabkernige 7,3%. Myelocyten 0,7%. Eosinophile 0. Basophile 0,3%. Lymphocyten 6,0%. Monocyten 7,7%. In einzelnen Neutrophilen etwas Schollen. Thrombocyten 367 750. Neurolog.: Abducensparese rechts. Totale Lähmung des rechten Plexus brachialis. Beteiligung des linken N. ulnaris. **Therapie**: Coramin. **Verlauf**: Vorübergehend Ausbildung einer Pneumonie, die unter Cibazolmedikation rasch überwunden wird. Sehr langsamer Heilungsverlauf der Neuritis.

40) Kg. 1942/12, M. A. ♀, 18 J. **Diagnose**: Exogene Depression, Suicidversuch mit Sedormid (11 Tabl.). **Status**: Starke Somnolenz. Reflexerregbarkeit und Kreislauf o. B. **Therapie**: Coramin, Campher. **Verlauf**: Rasche Erholung.

41) Kg. 1943/615, V. L.-H. ♀, 42 J. **Diagnose**: Debilität, exogene Depression, Suicidversuch mit Sedormid (Dosis?). **Status**: Somnolenz. Reflexerregbarkeit und Kreislauf o. B. **Therapie**: Magenspülung, Coramin, Sympatol, Strychnin. **Verlauf**: Dauer des somnolenten Zustandes zwei Tage. Dann rasche Erholung.

42) Kg. 1943/820, J. P. ♀, 63 J. **Diagnose**: Thrombopenische Purpura nach Sedormidgebrauch (1 Tabl.), sekundäre Anaemie nach Darmblutung, chronische Colitis bei Obstipation, Nephrolithiasis links, Tumor im kleinen Becken (Neurofibrom?), Neurofibromatosis Recklinghausen. **Anamnese**: Schon mehrmals Blutungszustände nach Einnahme von einer Tablette Sedormid. **Status**: Alte, kleine, grazile Frau in mittlerem Allgemeinzustand. Haut: senil. Zahl-

---

* Ausführlich von *Wespi* in Schweiz. Med. Wschr., *1943*, 1257—1259 publiziert.

reiche Naevi und Neurofibrome. Haematome an Händen und Unterschenkeln sowie unter der Schleimhaut der Lippen. Leber und Milz nicht nachweisbar vergrössert. Kreislauf o. B. Temperatur: 37,4. Puls: 96/min. Urinbefund: Spur Eiweiss; mikroskopisch: ziemlich viel Erythrocyten, wenig Leukocyten, Plattenepithelien, Bakterien. Rotes Blutbild: Hgb 72%, Erythrocyten 3 460 000. Weisses Blutbild: Leukocyten 9 300: Neutrophile: Segmentkernige 84,7%, Stabkernige 2,0%. Eosinophile 0,3%. Basophile 0,7%. Lymphocyten 10,0%. Monocyten 2,3%. Leicht toxische Granula. Geringe Aniso- und Poikilocytose. **Thrombocyten 20 800. Therapie**: Sangostop, Ce-Ferro. **Verlauf**: Keine neuen Blutungen, Rückbildung der schon Bestehenden. Rascher Anstieg der Thrombocytenzahl.

Nach 2 Tagen: Hgb 60%. Erythrocyten 2 728 000. Thrombocyten 54 500.
Nach 3 Tagen: Hgb 62%. Erythrocyten 2 751 000. Thrombocyten 107 800.
Nach 5 Tagen: Hgb 68%. Erythrocyten 2 988 000. Thrombocyten 540 000.
Rasche vollständige Erholung.

43) Kg. 1943/498, A. H. ♀, 35 J. **Diagnose**: Psychopathie, Suicidversuch mit Sedormid (20 Tabl.), Bromadal (20 Tabl.) und einigen Tabletten Acedicon und Dicodid. **Status**: Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe auslösbar. Pupillen sehr eng, Lichtreaktion vorhanden. Kreislaufverhältnisse gut. **Therapie**: Coramin. **Verlauf**: Dauer der Bewusstlosigkeit ca. 36 Stunden. Dann ziemlich rasch vollständige Erholung.

44) Kg. 1943/268, M. F.-R. ♀, 41 J. **Diagnose**: Suicidversuch mit Sedormid (ca. 10 Tabl.). **Status**: Somnolenz. Reflexerregbarkeit und Kreislauf o. B. **Therapie**: Magenspülung. **Verlauf**: Nach 18 stündigem Schlaf rasche Erholung.

45) Kg. 1943/151, E. B.-C. ♀, 78 J. **Diagnose**: Chron. Alterstbc., schwerste Osteoporose von Wirbelsäule und Thorax mit hochgradiger Kyphoskoliose, chron. Kreislaufstauung bei Mitralinsuffizienz, Genitalprolaps, Sedormid-Exanthem. (Sedormidgebrauch: während 9 aufeinander folgenden Tagen je eine Tablette). **Status**: Stark juckendes, scarlatiniformes, über den ganzen Körper, besonders Rücken ausgebreitetes Exanthem. **Verlauf**: Nach Absetzen des Sedormid: Verschwinden des Exanthems innert 2 Tagen.

46) Kg. 1943/470, R. H. ♀, 20 J. **Diagnose**: Reaktive Depression, Suicidversuch mit Sedormid (28½ Tabl.) und 3 „Schlafpulvern". **Status**: Tiefe Bewusstlosigkeit. Sehnenreflexe nicht auslösbar. Pupillen bald eng, bald weit, reaktionslos. Puls: aequal, frequent, weich. Atmung: tief, regelmässig. Blutdruck: 125/80 mm Hg. Leichte Cyanose. **Therapie**: Magenspülung, Coramin, Cycliton, Coffein, Strychnin, Lobelin. **Verlauf**: Rückkehr der Reflexerregbarkeit nach 36 Stunden. Dauer der Bewusstlosigkeit über 48 Stunden. Motorische Unruhe. Anschliessend hysterisches Zustandsbild mit Trotzreaktionen. Allmähliche Erholung.

Nachtrag: Nach Abschluss der Arbeit kam im Jahr 1944 noch folgender Fall zur Beobachtung:

Kg. 1944/1249, H. S. ♂, 26 J. **Diagnose**: Suicid mit Sedormid (40 Tabl.). **Status**: Tiefe Bewusstlosigkeit. Hautfarbe blass. Sehnenreflexe auslösbar. Cornealreflex sehr schwach. Pupillen weit, rund, anisocor; Lichtreaktion vorhanden. Atmung regelmässig, oberflächlich. Herzaktion regelmässig, mittelfrequent; Pendelrhythmus. Blutdruck: 115/90 mm Hg. Blutbild: Hgb 109%, Erythrocyten 5 895 000, Index 0,92. Leukocyten 14 700: Neutrophile: Segmentkernige 79,7%, Stabkernige 7,0%. Lymphocyten 6,0%. Monocyten 7,3%. Thrombocyten 41 300 (!).

Mikroskopische Untersuchung eines in vivo excidierten Hautstückchens (roter Fleck über dem rechten Knie) im patholog.-anatom. Institut der Universität Basel: Im Bereiche des rötlichen Randes der Hautstelle findet man neben einer sehr starken Durchblutung des Papillarkörpers auch Oedem desselben sowie multiple Blutungen. Die basalen Epithelien sind manchmal stark ballonisiert. In der Mitte der Veränderung sind sie pyknotisch, z. T. in die Länge gezogen, etwa wie bei einer elektrischen Strommarke, daneben sind die Zellen auch vielfach stark aufgetrieben. An einer Stelle ist zwischen der Epidermis und der Cutis eine umschriebene feinkörnige Oedemzone entwickelt.

Therapie: Magenspülung, Analeptica, Lumbalpunktion. **Verlauf**: Zunahme der Tiefe der Bewusstlosigkeit. Cyanose. Ausbildung einer rechtsseitigen hypostatischen Pneumonie. Unter den Zeichen zunehmender Kreislaufinsuffizienz nach ca. 40 stündiger Bewusstlosigkeit: **Exitus letalis.**

Sektionsbefund (Prof. F. Roulet, Path.-anat. Inst. Basel). Maximale Hyperaemie aller Organe mit blutiger Anschoppung und multiplen Blutungen des Lungengewebes, besonders schwere Anschoppung des rechten Unterlappens. Schwere Hyperaemie der Trachea und der Bronchien. Leichte Lockerung der Milz. Fleckige Hyperaemie des Herzmuskels mit Oedem und offenbar terminale Erschlaffung der rechten Kammer. Leichte Trübung des Nierenparenchyms. Mässiges Oedem der Leber. Offenbar beginnende Hautnekrose über dem rechten Knie in Form eines roten Fleckens mit anaemischem Hof, ähnliche Stelle am rechtsseitigen äusseren Knöchel. Hyperplasie der Solitärfollikel des untern Dünndarms. Hyperplasie der Gaumenmandeln und der Zungentonsille.

Besprechung der Toxikologie des Sedormid.

A. Vergiftungsschäden bei Sedormidüberdosierung.

Wir unterscheiden eine **akute** und eine **chronische Sedormidvergiftung.** Das aus zahlreichen Statistiken ersichtliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei Schlafmittelvergiftung gilt auch für die Sedormidvergiftung.

Die **akute Sedormidvergiftung** — meist in selbstmörderischer Absicht — bietet das typische Bild einer Schlafmittelvergiftung. Je nach dem Grade der Intoxikation sehen wir leichte Bewusstseinstrübung bis vollkommene Bewusstlosigkeit mit Reaktionslosigkeit auf sensible Reize, Tonusverlust, Fehlen der Corneal- und Bauchdeckenreflexe, engen Pupillen mit mehr oder weniger stark abgeschwächter Lichtreaktion. Die Haut ist gewöhnlich gut durchblutet und fühlt sich warm an.

Das schwer komatöse Stadium ist mit Blutdrucksenkung, völliger Areflexie, Störungen der Wärmeregulation und der Atmung und Kreislaufkollaps verbunden. Die Kreislaufschwäche ist möglicherweise teilweise zentralen, teilweise peripheren Ursprungs, da Sedormid neben der zentralnarkotischen noch eine peripherlähmende Wirkung besitzen soll *(Fromherz)*. In günstigen Fällen klingt die Bewusstlosigkeit meist nach 12—24—48 Stunden ab. Doch ist Erholung auch noch nach erheblich längerer Zeit durchaus möglich. Oft verläuft die Restitution nicht kontinuierlich. Die vier Phasen der Schlafmittelvergiftung nach *Schoen* sind häufig deutlich zu verfolgen. Die erste komatöse Phase geht allmählich über in die zweite Phase elementarer Bewegungsunruhe mit Vorherrschen subcorticaler Automatismen. In der dritten Phase werden sodann die corticalen Funktionen schrittweise wieder hergestellt. Ein Gemisch läppischer Euphorie und Ängstlichkeit beherrscht dieses Stadium. Auch kommen deliriöse und hysterische Zustände vor. In der letzten, vierten Phase der Wiederherstellung finden sich noch cerebellar-ataktische Störungen, Nystagmus, Schwäche, Schwindel und Sehstörungen.

Der Ausgang der Vergiftung hängt von mehreren Faktoren ab, — um nur die wichtigsten zu nennen — von der eingenommenen Dosis, von Gewicht, Alter und andern allerdings nicht in Zahlen

fassbaren Eigenschaften des betreffenden Individuums, wie Gesundheitszustand, Gewöhnung etc. und dann auch von der Therapie. Die Behandlung der Sedormidvergiftung besteht, wie bei jeder Schlafmittelvergiftung, in Entfernung der noch nicht resorbierten Giftmengen aus dem Magen durch Magenspülung und in Bekämpfung des Komas und seiner Folgen für Kreislauf und Atmung durch Analeptica.

Vor allem besteht natürlich eine weitgehende Abhängigkeit des Vergiftungsgrades und Ausgangs der Vergiftung von der Dosierung. Unter unsern 42 Fällen akuter Sedormidvergiftung findet sich nur 1 Fall mit letalem Ausgang (No. 24). Die eingenommene Dosis betrug in diesem Falle 38 Tabletten (= 9,5 g). In der Literatur sind 10 Fälle akuter Sedormidvergiftung mit letalem Ausgang beschrieben, wobei die minimal letale Dosis für einen Erwachsenen 20 Tabletten betrug (= 5 g). In unserm eigenen Material finden sich dagegen 23 Fälle und in der Literatur finden sich noch zahlreiche weitere Fälle, die eine gleiche oder sogar eine bedeutend grössere Dosis tolerierten. Die Letalitätswahrscheinlichkeit bei dieser minimal letalen Dosis von 20 Tabletten (5 g) ist also sicher klein.

Über Grösse der letalen Dosis bei Kindern ist auf Grund des zur Verfügung stehenden Materials kein Schluss möglich. Eigene Fälle von Sedormidvergiftung bei Kindern stehen nicht zur Verfügung und die Angaben der Literatur sind unsicher.

In Fällen von letalem Ausgang erfolgt der Tod gewöhnlich nicht primär an Atemlähmung oder Lungenödem, sondern als Folge der sekundären Bronchopneumonie meist am 2.—3. Tag der Vergiftung. Der pathologisch-anatomische Befund der letalen Sedormidvergiftung unterscheidet sich nicht von demjenigen anderer Schlafmittelvergiftungen.

Ausser Bewusstseinsstörungen jeden Grades (Somnolenz-Koma) und ihren Folgen (Pneumonie) sind noch andere Schädigungen durch akute Sedormidintoxikation beschrieben worden.

So berichtete *Semadeni* über Myocardschädigung und Thrombopenie, *Roth* über Thrombopenie und *Pollacsek* über Hautblutungen. Neurologische Störungen in Form von Paresen der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur wurden von *Pujol Arrieta*, toxische Polyneuritis von *Wespi* beschrieben.

Leider wurde indes nur in wenigen Fällen von Sedormidvergiftung die Thrombocytenzahl bestimmt, sodass die Frage, ob eine mehr oder weniger deutliche Thrombopenie zum Bilde der Sedormidintoxikation gehört, offen bleiben muss. Wir fanden normale Thrombocytenzahl nach 16 Tabletten (No. 36) und nach 36 Tabletten Sedormid (No. 39). Weiter wurde einmal geringgradige (No. 37) und einmal hochgradige Thrombopenie mit Zeichen eines umschriebenen Kapillarschadens (s. Nachtrag) als Vergiftungsfolgen festgestellt. Eine thrombopenische Purpura als Folgeerscheinung akuter Sedormidvergiftung durch Überdosierung wurde aber weder an unserer Klinik beobachtet, noch in der Literatur beschrieben.

Als **Folgen der chronischen Sedormidvergiftung** sind Schwerbesinnlichkeit, Bewusstseinstrübung, Affektveränderungen (Euphorie, Depression, Apathie), Rausch- und Dämmerzustände, Adynamie, Ataxie, Tremor, Seh- und Sprachstörungen, Reflexveränderungen (z. B. Aufhebung der Bauchdeckenreflexe), Delirien und Psychosen zu verzeichnen. *Duesberg* beschrieb einen Fall von toxischer Porphyrie mit tödlichem Ausgang als Folge jahrelanger, sehr starker Überdosierung. In einem Fall von *Funk* traten als Folgen chronischer Intoxikation eine thrombopenische Purpura und eine Neuritis N. ischiad. auf.

Trotz der nur leichten euphorisierenden Wirkung kann das Sedormid bei chronischem Missbrauch zu Sucht führen *(Funk)*. Die Entwöhnung süchtiger Patienten macht oft Schwierigkeiten. Es können dabei schwere Abstinenzsymptome auftreten in Form von Delirien, epileptiformen Anfällen und Halluzinosen *(Funk, Ravn)*.

Sowohl unsere, wie auch die im Schrifttum niedergelegten Fälle von Sedormidvergiftung durch Überdosierung zeigen in Bestätigung des pharmakologischen Experimentes *(Demole)* eine beträchtliche therapeutische Breite dieses Arzneimittels.

B. Sedormid-Nebenwirkungen bei normaler Dosierung.

An erster Stelle ist hier die sogenannte **Sedormid-Purpura** zu nennen. Nach Einnahme von Sedormid in üblicher Dosis entwickelt sich bei einzelnen Individuen eine haemorrhagische Diathese in Form einer akuten thrombopenischen Purpura.

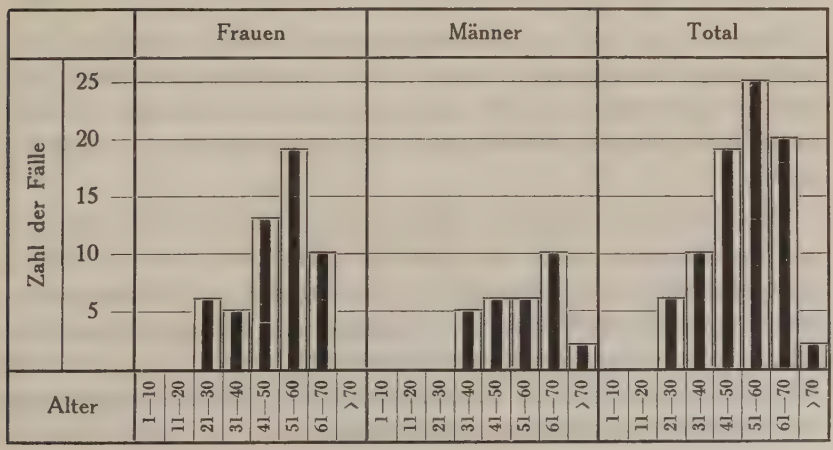
Die Sedormid-Purpura ist selten. Bisher sind 118 Fälle im medizinischen Schrifttum niedergelegt. Weitere Fälle mögen in ihrem Zusammenhang mit dem Medikament unerkannt geblieben sein, während andere sicherlich in ihrer Bedeutung erkannt, aber nicht publiziert worden sind. Indes handelt es sich um eine in Erscheinungsbild und Verlauf sehr typische Krankheit.

Folgende Symptome charakterisieren die Sedormid-Purpura:

1.) Blutungen (Haut, Schleimhäute von Mund und Nase, Darm, Niere, selten Gehirn).
2.) Thrombopenie (meist Werte zwischen 0 und 40000)
3.) Kapillarresistenz meist verringert (Rumpel-Leede-Phaenomen: positiv).
4.) Blutungszeit meist stark verlängert.
5.) Gerinnungszeit normal bis verlängert.
6.) Retraktion des Blutkuchens mangelhaft.

Das Verhalten des weissen Blutbildes ist nicht einheitlich.

Voraussetzung zum Zustandekommen der Sedormidpurpura ist eine besondere individuelle Überempfindlichkeit (Konstitution, Disposition). Bei dieser Disposition sollen Alter und Geschlecht eine Rolle spielen *(Graeber, Schulten)*. Auf Grund des uns zur Verfügung stehenden Materials können wir diese Annahme bestätigen. Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluss über Geschlechts- und Altersverteilung in dem bis jetzt zur Verfügung stehenden Material an Sedormidpurpura-Fällen.



Es handelt sich nicht um eine Überempfindlichkeit (Allergie) schlechthin des betreffenden Individuums, sondern um eine spezifisch gegen Sedormid gerichtete. Das Vorhandensein oder Fehlen sogenannter allergischer Krankheiten in der Anamnese ist nichtssagend in Bezug auf Möglichkeit des Bestehens einer Sedormidempfindlichkeit. Auch ist diese Überempfindlichkeit durch die üblichen Hautproben nicht zu erschliessen.

Die Überempfindlichkeit gegenüber Sedormid ist entweder schon primär vorhanden (Idiosynkrasie) oder wird erst durch allmähliche Sensibilisierung erworben (Anaphylaxie). Im ersten Fall kommt es schon nach der erstmaligen Sedormideinnahme, (wobei die Grösse der Dosis nur eine untergeordnete Rolle spielt), zur Purpura. Im zweiten Fall besteht während mehr oder weniger langer Zeit gute Sedormidverträglichkeit, bis es dann plötzlich im Anschluss an erneute Sedormideinnahme zum Ausbruch der Purpura kommt. Die primäre Überempfindlichkeit (Idiosynkrasie) ist sehr selten. Sieben solche Fälle sind in der Literatur niedergelegt. In allen übrigen Fällen der Literatur handelt es sich um eine infolge Sensibilisierung allmählich erworbene Überempfindlichkeit (Anaphylaxie).

Die Intensität der Überempfindlichkeit kann sich bei ein und demselben Individuum allmählich ändern. Sie kann sich z. B. im Laufe eines Jahres weitgehend verringern *(Falconer* und *Schumacher, Lieberherr)*. Weiter kann diese Überempfindlichkeit weder durch Sedormidzufuhr bei Normalen provoziert *(Lenz)*, noch durch Bluttransfusion auf andere Menschen passiv übertragen werden *(Moeschlin)*.

Dass es sich bei der Sedormidpurpura wirklich um eine allergische und nicht im engern Sinn toxische Erscheinung handelt, geht aus den Erfahrungen bei der akuten Sedormidvergiftung — wobei nie eine thrombopenische Purpura beobachtet wurde — eindeutig hervor.

Weiter zwingen auch die relativ grosse Seltenheit der Affektion und die Tatsache, dass bei normalen Individuen auch bei länger dauernder Sedormidbelastung kein Einfluss auf die Thrombocytenzahl festgestellt werden kann *(Meulengracht, Lieberherr)* zur Annahme einer besonderen allergischen Reaktionslage. Auch im Tierversuch konnte unter Sedormidbelastung keine Beeinflussung der Thrombocytenzahl beobachtet werden.

Nach Zustandekommen der allergischen Reaktionslage genügen zur Auslösung der Sedormidpurpura kleinste Dosen (Bruchteile eines Gramms, ja sogar wenige Milligramme) *(Wisemann-Doan-Wilson; Graeber)*.

Der Nachweis, dass es sich bei den nach Sedormidgebrauch aufgetretenen Blutungszuständen nicht um Zufälligkeiten, sondern um Sedormidfolgen handelt, ist in zahlreichen Fällen dadurch erbracht worden, dass es nach Heilung bei erneuter Sedormidzufuhr (accidentell oder experimentell) mit der Sicherheit eines Experimentes zum Recidiv kam.

Der Verlauf der Sedormidpurpura ist sehr typisch. ½—12 Stunden nach Sedormideinnahme treten bei den dafür empfindlichen Individuen die Krankheitssymptome auf. Manchmal wird die Krankheit durch Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Temperaturanstieg und Erbrechen eingeleitet. Innert kürzester Zeit tritt ein rapider Sturz der Thrombocytenzahl ein. Oft können schon 1—2 Stunden nach Sedormideinnahme im Blutpräparat keine Thrombocyten mehr gefunden werden.

Der Verlauf der Sedormidpurpura ist im allgemeinen ein günstiger. Meist kommt es nach Absetzen des Sedormidgebrauchs zu rascher vollständiger Erholung. Die Thrombocytenzahl steigt rasch an und die Blutungszeit kehrt zur Norm zurück. Meist schiesst die Thrombocytenzahl sogar zunächst über den Normalwert hinaus, um dann aber rasch wieder zur Norm zurückzukehren. Im allgemeinen ist innerhalb 1—2 Wochen die Erholung vollständig.

Die Erkennung der Sedormidpurpura als solche ist von grösster Wichtigkeit für Prognose und Therapie. Vor allem ist sofort der Sedormidgebrauch zu sistieren. Eine weitere Therapie ist selten nötig. Die ganze Skala der Behandlungsmittel bei haemorrhagischen Diathesen wurde angewandt; es liess sich dadurch aber keine Verkürzung der Erholungszeit erzielen. Immerhin erscheinen Bluttransfusionen bei schweren Zuständen indiziert.

Bei sofortigem Absetzen des Sedormid darf die Prognose als gut gestellt werden. Indes sind in der medizinischen Literatur zwei Fälle von Sedormidpurpura mit letalem Ausgang beschrieben, die zur Vorsicht mahnen *(De Jongh, Wendt)*. Im Falle *Wendt* trat nach zweiwöchigem Bestehen der Blutungsbereitschaft, während welcher

Zeit nie Thrombocyten im Blutpräparat nachweisbar gewesen waren, schliesslich infolge Blutungen in lebenswichtigen Zentren des Z.N.S. der Tod ein.

Der Mechanismus der Sedormidthrombopenie ist nicht geklärt.

Hadorn und *Gloor* nehmen auf Grund ihrer an Knochenmarksriesenzellen in Sternalpunktaten erhobenen Befunde eine morphologische Schädigung des Megakaryocytenapparates des Knochenmarkes an. *Markoff* dagegen hält eine funktionelle Störung des Megakaryocytenapparates für wahrscheinlicher. *Naegeli* und *Rohr* stellten zwar vereinzelt morphologische Veränderungen an den Megakaryocyten fest, betrachten aber den Plättchenabfall als Folgezustand eines vermehrten Thrombocytenunterganges (Thrombocytolyse). *Moeschlin* konnte durch sehr sorgfältige Knochenmarkuntersuchungen zeigen, dass kurz nach dem Auftreten der Thrombopenie die Megakaryocyten in Bezug auf Anzahl und qualitative Verteilung ein normales Verhalten zeigen, und dass erst in den folgenden Tagen — wohl infolge einer Mehrbeanspruchung des Megakaryocytenapparates durch den gesteigerten Thrombocytenbedarf — eine Zunahme der unreifen Elemente eintritt. Die Möglichkeit, dass durch das Sedormid bei sensibilisierten Individuen ein die Plättchen zerstörender Stoff (Thrombocytolysin) auftrete, wurde von *Moeschlin* durch Transfusionen von Blut sedormidthrombopenischer Patienten in gesunde Personen zu prüfen versucht. Es konnte dabei aber kein Abfall der Thrombocyten bei den Empfängern festgestellt werden. Weiter versuchte *Moeschlin* vergeblich, die Überempfindlichkeit gegen Sedormid durch Bluttransfusion passiv auf den Empfänger zu übertragen. Die Überempfindlichkeit gegenüber Sedormid soll nicht eine periphere, sondern eine zentralbedingte sein, infolge der Sensibilisierung gewisser, die Plättchenverteilung regulierender nervöser Zentren.

Vogl und *Falta* nehmen als Ursache der Sedormidthrombopenie eine abnorme Verteilung der Plättchen an. Der rapide Schwund der Thrombocyten aus dem Blute lässt sich durch Annahme einer shockartigen Verdrängung (in Art eines anaphylaktischen Shocks) aus dem peripheren Blut und Ansammlung in Milz, Leber und Lunge sehr wohl erklären. Nach dieser Theorie wird also als

Ursache der Sedormidpurpura Allergie, als Entstehungsmechanismus shockartiges Abfangen der Thrombocyten in parenchymatösen Organen betrachtet.

Der Vollständigkeit halber seien als Sedormidnebenwirkungen noch scharlach- oder urticariaartige **Exantheme** erwähnt, — Arzneiexantheme, wie sie fast jedes Arzneimittel gelegentlich bei bestimmten Individuen hervorzurufen vermag.

Zusammenfassung.

Bericht über 44 an der Medizinischen Universitätsklinik Basel beobachtete Sedormid-Vergiftungen, wovon 1 chronische Vergiftung und über 3 Fälle von Sedormid-Nebenwirkungen bei üblicher Dosierung.

Die meist in suicidaler Absicht erfolgte Einnahme einer grösseren Zahl von Sedormid-Tabletten (bis zu 60 Tabletten entsprechend 15 g Sedormid) führte nur in 2 Fällen zu letalem Ausgang bei einer Dosis von 9,5 und 10,0 g.

Trotz hoher Sedormiddosis wurden dabei niemals Zeichen von thrombopenischer Purpura beobachtet. In einem Fall wurde nach 36 Tabletten (9 g) normale Thrombocytenzahl festgestellt, während in 2 Fällen Thrombopenie ermittelt wurde, ohne ausgesprochene Zeichen von haemorrhagischer Diathese.

Die therapeutische Breite dieses Schlafmittels ist somit, sofern keine Überempfindlichkeit von Seiten der Blutplättchen besteht, eine grosse. Eine solche Überempfindlichkeit wurde in 2 Fällen beobachtet, bei denen die übliche Dosierung zu thrombopenischer Purpura führte.

Besprechung der Toxikologie des Sedormid an Hand dieses Materials und der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen, wobei der Sedormid-Vergiftung die Sedormid-Nebenwirkungen gegenübergestellt werden.

Die Anregung zu dieser Arbeit verdanke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Ludwig, Sekundärarzt der Medizinischen Universitätsklinik Basel.

Van Andel: Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, *1938,* IV, 5089.

Van Andel u. *Groen:* Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, *1937,* III, 3348—3356.

Balazs: Slg. Verg.fälle, *4,* A 359, 179—180 (1933).

Balfour: British Medical Journal, *1938,* II, 426—427.

Bisaz: 1943, Diss. Zürich.

Boas u. *Erf:* New York State Journal of Medicine, *36,* 491—494, (1936); Ref.: Journ. Amer. Med. Assoc., *106,* 1952 (1936).

Camerer: Dtsch. Z. Ger. Med., *34,* 370—376 (1941).

Decastello: Wien. Klin. Wschr., *1936,* 799; Med. Klinik, Wien, *1936,* 854; Wien. Med. Wschr., *1936,* 700; Münch. Med. Wschr., *1936,* 1196.

Demole: Dtsch. Med. Wschr., *1928,* 1166.

Dennig: Münch. Med. Wschr., *1933,* 562.

Duesberg: Münch. Med. Wschr., *1932,* 1821—1822.

Eliaschow: Latvijas Arstu Zurnals, *1932,* 133—135.

Emminger: Klin. Wschr., *1933,* 1840—1842.

Faass: Münch. Med. Wschr., *1941,* 590.

Falconer u. *Schumacher:* Archives of Internal Medicine, *65,* 122—137 (1940).

Falta: Wien. Klin. Wschr., *1936,* 798—799; Med. Klinik, Wien, *1936,* 853—854; Münch. Med. Wschr., *1936,* 1196; Wien. Med. Wschr., *1936,* 700; Wien. Med. Wschr., *1937,* 391.

Fleischhacker: Wien. Klin. Wschr., *1937,* 580; Med. Klinik, Prag, *1937,* 620.

Flotow: Slg. Vergift.fälle, *12,* A 907, 73—74 (1942).

Fortanier: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., *152,* 494—496 (1935); Ref.: Slg. Vergift.fälle, *7,* A 572, 11—12 (1936).

Fromherz: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak., *173,* 78—85 (1933); Klin. Wschr., *1934,* 6—8.

Funk: Ztschr. f. psych. Hyg., *15,* 43—66 (1942).

Van der Ghinst: Le Scalpel, *1937,* 1167—1174.

Glass: Wien. Klin. Wschr., *1936,* 800; Med. Klinik, Wien, *1936,* 854; Wien. Med. Wschr., *1936,* 700; Münch. Med. Wschr., *1936,* 1196.

Gloor-Meyer: Schweiz. Med. Wschr., *1937,* 544.

Graeber: Münch. Med. Wschr., *1942,* 122—126; Ref.: Slg. Vergift.fälle, *12,* A 908, 75—76 (1942).

Graubner: Slg. Vergift.fälle, *5,* A 451, 161—162 (1934).

Gutmann: Medical Record, *147,* 207 (1938).

Hadorn: Schweiz. Med. Wschr., *1936,* 1273—1276.

Van Hees: Geneeskundige Gids, *1943,* 249—256.

Heilmeyer: in Handbuch d. Inneren Medizin, 3. Aufl. herausgegeben von Bergmann, Staehelin, Salle; Bd. II (Blutkrankheiten), 1942, Berlin, Verlag Springer, S. 569—570.

Hill: Journ. Amer. Med. Assoc., *111,* 1459—1460 (1938).

Hoffman, Kahn, Fitzgibbon: Journ. Amer. Med. Assoc., *110,* 725—726 (1938).

Huber: Journ. Amer. Med. Assoc., *113,* 674—675 (1939).

Joekes: Lancet, *1938,* II, 305—307.

De Jongh: Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, *1941,* III, 3580.

Kärber: Slg. Vergift.fälle, *11,* A 839, 57—58 (1940).
Klima: Münch. Med. Wschr., *1939,* 1169—1170.
Koller: Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung. 1941. Leipzig, Verlag G. Thieme.
König: Wien. Klin. Wschr., *1936,* 799; Med. Klinik, Wien, *1936,* 854; Wien. Med. Wschr., *1936,* 700; Münch. Med. Wschr., *1936,* 1196.
Korn: 1933, Thèse de Genève.
Kramer: Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, *1937,* III, 3345—3347.
Kup: Budapesti Orvosi Ujsag, *1935,* 812.
Langle: Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, *1938,* 1761—1763.
Lauda: Med. Klinik, *1936,* 1123; Wien. Med. Wschr., *1936,* 1119.
Lenz: Med. Klinik, *1936,* 1123; Wien. Med. Wschr., *1936,* 1119.
Lieberherr: Med. Klinik, *1937,* 475—478.
Lindaas: Nordisk Medicin, *13,* 1942, I, 949—955.
Loewy: Lancet, *1934,* I, 845—846; Brit. Med. Journ., *1938,* II, 320.
Markoff: Med. Welt, *1938,* I, 770—773; Schweiz. Med. Wschr., *1938,* 1016—1017.
Mcgovern u. *Wright:* Journ. Amer. Med. Assoc., *112,* 1687—1688 (1939).
Mettier u. *Stone:* Amer. Journ. Med. Sciences, *191,* 794—807 (1936).
Meulengracht: Ugeskrift for Læger, *1941,* 291—295; Ref.: Slg. Vergift.fälle, *12,* A 909, 77—78 (1942).
Milanovic: Lijecnicki Vjesnik, *1935,* 430.
Miller u. *Rosenheim:* Lancet, *1938,* II, 402.
Moeschlin: Schweiz. Med. Wschr., *1942,* 119—124.
Moody: Journ. Amer. Med. Assoc., *110,* 726—727, (1938).
Moon: Dtsch. Med. Wschr., *1934,* 1711—1713.
Moon u. *Kennedy:* Journ. of Labor. and Clin. Med., *19,* 295, (1933).
Motzfeldt: Nordisk Medicin, *2,* 1939, II, 1504—1505.
Nägeli: Differentialdiagnose i. d. innern Medizin. 1937, Leipzig, Verlag Thieme, S. 51.
Neumann: 1939, Thèse de Paris.
Pagniez, Plichet u. *Fauvet:* La Presse Médicale, *1938,* II, 1755; Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, *1938,* 1659—1662.
Peck, Rosenthal u. *Erf:* Journ. Amer. Med. Assoc., *106,* 1783 (1936).
Pelaez Redondo: Revista Clinica Espanola, *1942,* 324—327; Ref.: Med. Klinik, *1943,* 43.
Pohlisch u. *Panse:* Schlafmittelmissbrauch. 1934, Leipzig, Verlag Thieme.
Polak Daniels: Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, *1938,* IV, 5089.
Pollacsek: Wien. Klin. Wschr., *1936,* 800; Med. Klinik, Wien, *1936,* 854; Wien. Med. Wschr., *1936,* 700.
Pollak u. *Spitz:* Prakticky Lékar, *1938,* 327—328.
Preisz: Gyogyaszat, *1932,* 31—32; Praxis Medici, *1932,* 21—25.
Pujol Arrieta: Revista Espanola de Medicina y Cirurgia, *1932,* 187—188.
Ravn: Hospitalstidende, *1938,* 207—209.
Roch: Revue Médicale de la Suisse Romande, *1943,* 233—254.
Rohr: in *Nägeli:* Differentialdiagnose der innern Medizin, 2. Aufl., herausgegeben von seinen Schülern, 1943, Leipzig, Verlag Thieme, S. 61—63.
Rosenthal: Journ. Amer. Med. Assoc., *112,* 101—106 (1939).
Roth: Schweiz. Med. Wschr., *1937,* 593—596.

Schäfer: Med. Klinik, *1940,* 1133—1134.

Schoen: Ergebnisse der innern Medizin und Kinderheilkunde, *50,* 429—479 (1936).

Schoen: in Lehrbuch der innern Medizin von Bergmann, Staehelin u. a., 4. Aufl., 1939, Berlin, Verlag Springer, Bd. 2, S. 749—751.

Schulten: Lehrbuch der klin. Hämatologie, 1943, Leipzig, Verlag Thieme.

Semadeni: Schweiz. Med. Wschr., *1938,* 316—317.

Stauffer: Schweiz. Med. Wschr., *1933,* 269.

Stern: Wien. Klin. Wschr., *1936,* 1112; Klin. Wschr., *1936,* 1542—1543; Wien. Klin. Wschr., *1936,* 1288—1290.

Terrell: Texas State Journ. of Med., *31,* 380 (1935).

Thiele: Münch. Med. Wschr., *1942,* 934.

Torrens: Lancet, *1938,* I, 749.

Verbiest: Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, *1935,* II, 2533—2534.

Vogl: Wien. Klin. Wschr., *1935,* 908; Med. Klinik, Wien, *1935,* 896—897; Med. Klinik, Berlin, *1935,* 1382; Wien. Klin. Wschr., *1936,* 574 u. 800; Med. Klinik, Wien, *1936,* 854 u. 1122—1123; Wien. Med. Wschr., *1936,* 700 u. 1118; Der Oesterreichische Arzt, *1936,* 296—297; Wiener Archiv inn. Med., *32,* 273—282 u. 325—334 (1938).

Walterskirchen: Slg. Vergift.fälle, *8,* A 666, 47—48 (1937).

Weiss: Journ. Amer. Med. Assoc., *107,* 2107 (1936).

Wendt: Med. Klinik, *1942,* 659—661.

Wespi: Schweiz. Med. Wschr., *1943,* 1257—1259.

Wiseman, Doan, Wilson: Journ. Amer. Med. Assoc., *115,* 8—13 (1940).

BUCHDRUCKEREI KARL SCHÜRPF, BASEL